УДК 547.89:547.815

СИНТЕЗ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 9-МЕТИЛ-8-ОКСА-10-АЗАТРИЦИКЛО[7.3.1.0^{2,7}]ТРИДЕКА-2,4,6-ТРІЄН-11-ОНУ ТА 2-ОКСА-15-АЗАТЕТРАЦИКЛО [7.5.3.0^{1,10}.0^{3,8}]ГЕПТАДЕКА -3,5,7-ТРІЄН-16-ОНУ

І.Є.Билов, С.М.Коваленко (д.х.н., проф.),
В.П.Черних (д.х.н., д.ф.н., чл.-кор. НАН України), Т.В.Вошко (к.х.н., доц.)

Українська фармацевтична академія

Взаємодією N-заміщених амідів та нітрилу кумарин-3-карбонової кислоти з аліфатичними кетонами отримані аміди та нітрили 9-метил-11-оксо-8-окса-10-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]-тридека-2,4,6-трієн -12-карбонової та 16-оксо-2-окса-15-азатетрацикло[7.5.3.0^{1,10}.0^{3,8}]-гептадека -3,5,7-трієн-17-карбонової кислот. Досліджені протиракова та туберкулостатична дії синтезованих сполук.

У попередній роботі [1], що була присвячена синтезу та вивченню біологічних властивостей амідів кумарин-3-карбонових кислот, вказувалось на високий фармакологічний потенціал зазначеного класу сполук. У продовження цих досліджень була вивчена реакційна здатність амідів та нітрилів кумарин-3-карбонових кислот та розроблена методика їх перетворення на аміди та нітрили 9-метил-11-оксо-8-окса-10-азатрицикло [7.3.1.0^{2,7}] тридека- 2,4,6-трієн-12-карбонової та 16-оксо-2-окса-15 -азатетрацикло[7.5.3.0^{1,10}.0^{3,8}]гептадека-3,5,7-трієн-17 -карбонової кислот.

Існує декілька робіт з цієї тематики [2, 4, 5], але вони, в основному, присвячені вивченню багатокомпонентних конденсацій, що приводили до утворення суміші продуктів, серед яких були і похідні 9-метил-8-окса-10-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]-тридека-2,4,6-трієн-11 -ону та 2-окса-15-азатетрацикло[7.5.3.0^{1,10}.03,8]гептадека-3,5,7 -трієн-16-ону. Крім того, на цей час немає робіт, де б наводились результати досліджень біологічної дії зазначених сполук.

Нами знайдено, що проведення реакції при кімнатній температурі у спиртовому середовищі, в присутності розчину аміаку або метиламіну дає найкращі результати. На схемі 1 наведений можливий механізм протікання реакційного процесу. Спочатку під каталітичним впливом амінної компоненти утворюється аддукт ацетону по положенню 4 кумарину 1 та розкривається лактонний цикл. Перехід інтермедіату до іншої конформації завершується дегідратацією і утворенням трициклічної місткової системи 9-метил-8-окса-10-азатрицикло [7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4,6-трієн-11-ону 2.

За подібним механізмом протікає взаємодія аміду і нітрилу кумарин-3-карбонової кислоти з циклогексаноном (схема 2). Продуктами реакції в цьому випадку є амід та нітрил 16-оксо-2-окса-

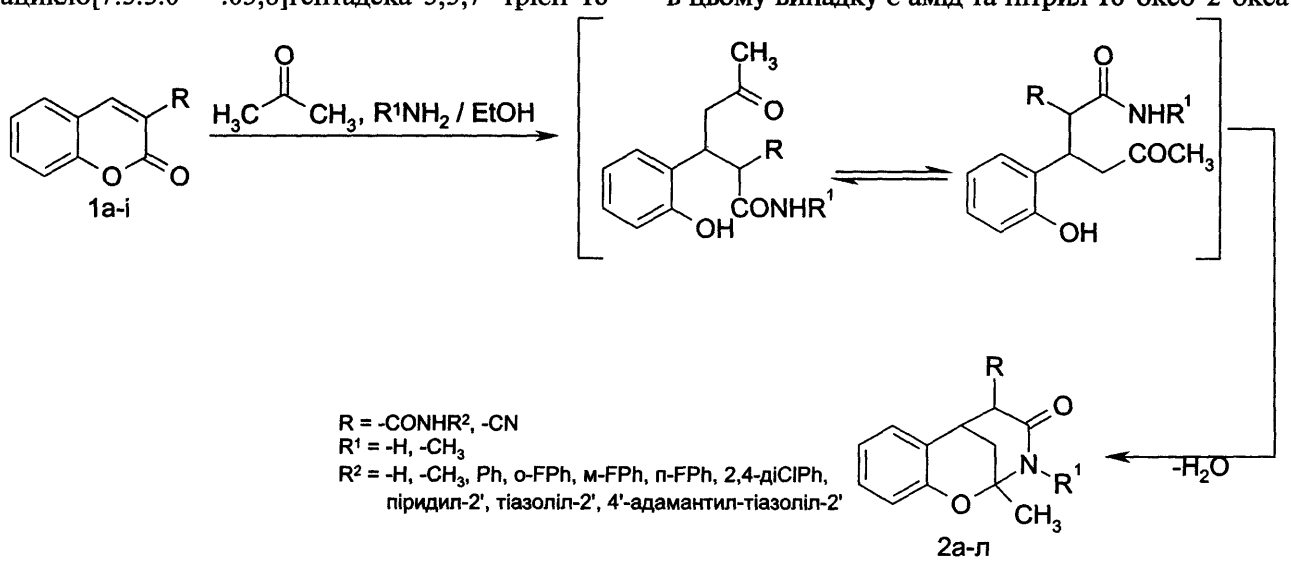


Схема 1

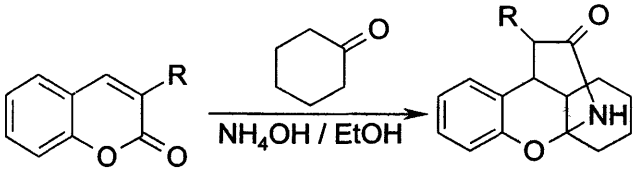
Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук

Сполука	R	R^1	Вихід, %*	Брутто-формула	$t_{пл.}$, °C	ІЧ-спектр (KBr), $см^{-1}$				
						ν_{N-H}	ν_{C-H}	$\nu_{C=O}$	$\nu_{C=C}$	$\nu_{C=N}$
2а	$CONH_2$	H	47(а)	$C_{13}H_{14}N_2O_3$	225-226	3371 3219 3120	2990	1663 1640	1584	-
2б	$CONH_2$	CH_3	35(а)	$C_{14}H_{16}N_2O_3$	167-169	3335 3158	2954	1677 1641	1608	-
2в	$CONHCH_3$	H	52(б)	$C_{14}H_{16}N_2O_3$	219-221	3296 3104	2976	1680 1644	1584	-
2г	CONHPh	H	63(б)	$C_{19}H_{18}N_2O_3$	227-228	3312 3192	3064	1688 1648	1600	-
2д	CONH(2′-F-Ph)	H	67(б)	$C_{19}H_{17}FN_2O_3$	236-237	3304 3176	3064	1688 1656	1620	-
2е	CONH(3′-F-Ph)	H	65(а)	$C_{19}H_{17}FN_2O_3$	216-217	3288	3080	1688 1640	1612	-
2є	CONH(4′-F-Ph)	H	58(в)	$C_{19}H_{17}FN_2O_3$	225-227	3296 3192	3064	1692 1656	1616	-
2ж	CONH(2′,4′-ди-Cl-Ph)	H	71(а)	$C_{19}H_{16}Cl_2N_2O_3$	233-235	3264 3192	3080	1696 1652	1584	-
2з	CONH(піридил-2′)	H	61(б)	$C_{18}H_{17}N_3O_3$	223-225	3416 3200	3080 2912	1668 1648	1616	-
2и	CONH(тіазоліл-2′)	H	55(в)	$C_{16}H_{15}N_3O_3S$	211-212	3200 3120	2944	1688 1664	1576	-
2і	CONH(4′-адамантил-тіазол-2′-іл)	H	60(б)	$C_{26}H_{29}N_3O_3S$	175-177	3198	3082 2905	1688 1666	1582	-
2к	CN	H	45(а)	$C_{13}H_{12}N_2O_2$	212-214	3202	3091 2961	1669	1610	2252
2л	CN	CH_3	31(б)	$C_{14}H_{14}N_2O_2$	137-140	-	2960	1664	1608	2248
3а	$CONH_2$	-	59(а)	$C_{16}H_{18}N_2O_3$	234-237	3392 3256	2920	1684 1664	1584	-
3б	CN	-	51(в)	$C_{16}H_{16}N_2O_2$	221-223	3200	2936	1680	1580	2248

*Розчинник для перекристалізації: (а) етанол, (б) пропанол-2, (в) бутанол-1.

15-азатетрацикло[7.5.3.$0^{1,10}$.$0^{3,8}$] гептадека-3,5,7-трієн-17-карбонової кислоти 3.



1а (R = -CONH2) 3а (R = -CONH2)
1б (R = -CN) 3б (R = -CN)

Схема 2

Будова синтезованих сполук була доведена за допомогою інструментальних методів аналізу (табл. 1-3). ІЧ-спектри речовин 2 (табл. 1) характеризуються наявністю уширених смуг помірної інтенсивності валентних коливань N-H аміду в межах 3400-3300 $см^{-1}$ та N-H лактону в межах 3200-3100 $см^{-1}$, інтенсивних смуг валентних коливань C=O амідної групи в межах 1690-1670 $см^{-1}$ та C=O лактаму в межах 1670-1640 $см^{-1}$, а також смуги помірної інтенсивності в межах 1620-1580 $см^{-1}$ валентних коливань C=C. В ІЧ-спектрах сполук 3 присутні смуги валетних коливань N-H та C=O лактамного циклу в тих же межах. В ІЧ-спектрах сполук 2к, 2л та 3б з'являється смуга малої інтенсивності валентних коливань C≈N в межах 2250-2245 $см^{-1}$.

Перетворення вихідних амідів та нітрилу 1 в сполуки 2 та 3 супроводжується руйнацією хромофорної системи кумарину. Тому в електронних спектрах поглинання спостерігається лише малоінтенсивна смуга при 270-280 нм з вираженою електроноколивальною структурою.

Спектри ^{1}H ЯМР сполук 2 характеризуються наявністю сигналів АВСД-системи протонів орто-заміщеного бензольного кільця та АМХ-системи протонів -CH_2CH= місткового фрагменту (табл. 2). Крім того, присутні також уширені сигнали протонів -NH- лактаму та амідної групи в межах 12,50-6,50 м.д. та сигнали протонів замісників в амідній групі.

Мас-спектри синтезованих сполук характеризуються наявністю піку молекулярного іону та піків відповідних фрагментних іонів (табл. 3).

З метою пошуку біологічно активних речовин серед синтезованих сполук був проведений їх скринінг на наявність протиракової та туберкулостатичної дій.

Протиракова дія синтезованих сполук вивчалась в Національному інституті раку США на клітинних культурах людських пухлин (раку легень, кишкового тракту, нирок, мозку, молочних залоз, меланоми та лейкемії). Протираковий ефект оцінювали за цитопатичним впливом тестованої

Таблиця 2

Дані спектрів ^{1}H ЯМР

Сполука	Хімічний зсув, δ, м. д.					
	NH 1H, уш. с	H3 1H, д	H5 1H, дд	H4 1H, дд	H6 1H, д	Інші протони
2а	8,17; 7,16; 6,77	7,26	7,12	6,89	6,73	3,57 (1H, м, =C<u>H</u>)-); 3,31 (1H, с, =C<u>H</u>-); 2,42 (1H, дд, -C<u>H</u>$_2$-); 2,00 (1H, дд, -C<u>H</u>$_2$-); 1,67 (3H, с, C<u>H</u>$_3$)
2в	8,62; 8,07 уш. д	7,32-6,73 (4H, м)				3,24 (1H, д, =C<u>H</u>-); 2,63 (3H, д, NHC<u>H</u>$_3$); 2,08 (1H, м, =C<u>H</u>-); 1,89 (2H, дд, -C<u>H</u>$_2$-); 1,60 (3H, с, C<u>H</u>$_3$)
2і	12,54; 8,79	7,47	7,20	6,96	6,78	6,74 (1H, с, тіазол); 3,63-3,33 (3H, м); 2,48 (2H, дд, -C<u>H</u>$_2$-); 2,08-1,61 (17H, м)
2к	7,68	7,28	7,17	6,91	6,73	4,07 (1H, д, =C<u>H</u>-); 3,50 (1H, м, =C<u>H</u>-); 2,38, 2,22 (1H, дд, -C<u>H</u>$_2$-); 1,71 (3H, с, C<u>H</u>$_3$)

Таблиця 3

Дані мас-спектрів

Сполука	m/z ($I_{відн.}$, %)
2а	246 (M, 7), 228(3), 214(3), 202(100), 184(18), 145(9), 136(16), 91(13), 77(8)
2в	260 (M, 8), 228(3), 214(2), 202(100), 184(19), 167(11), 136(13), 91(12), 58(20)
2з	324 (M + 1, 100), 267(4), 228(5), 202(2), 147(28), 145(5), 128(6), 115(5)
2и	330 (M + 1, 100), 273(3), 228(10), 202(5), 147(16), 128(6), 101(10)

речовини на клітинні культури пухлин [3]. Сполуки 2и та 2і виявили помірну активність по відношенню до клітинних культур меланоми, а сполуки 2г та 2з показали себе активними по відношенню до клітинних культур лейкемії, використанних в експерименті. Однак зазначена активність не є достатньою для поглибленого вивчення цих речовин.

Туберкулостатичну дію синтезованих сполук вивчали в Національному інституті алергії та інфекційних хвороб США по відношенню до Mycobacterium tuberculosis H37Rv за допомогою радіометричної системи BACTEC 460. Дослідження довело, що тестовані сполуки виявляють помірну протимікробну дію по відношенню до туберкульозної палички. Так, для сполук 2в та 3а мінімальна пригнічуюча концентрація (МПК) становить 12,5 мкг/мл, а для сполуки 2і МПК — менше 12,5 мкг/мл, тобто при цій концентрації спостерігається загибель більш ніж 90% збудників.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри вимірювали на спектрофотометрі Specord M80 в таблетках KBr. ЕСП вимірювали на спектрофотометрі Specord M40 в етанолі. Спектри ^{1}H ЯМР записані на приладі Varian WXR-400 в DMCO-D$_6$, внутрішній стандарт ТМС. Мас-спектри зареєстровані на спектрометрі Finnigan MAT 4615B при балістичному розігріві зразка, енергія іонізації 70 еВ.

Загальна методика синтезу амідів та нітрилів 9-метил-11-оксо-8-окса-10-азатрицикло [7.3.1.0^{2,7}] тридека-2,4,6-трієн-12-карбонової кислоти 2 та 16-оксо-2-окса-15-азатетрацикло [7.5.3.0^{1,10}.0^{3,8}] гептадека-3,5,7-трієн-17-карбонової кислоти 3.

Наважку аміду чи нітрилу 1 (0,01 Моль) заливають 20 мл етанолу та додають 5 мл ацетону (циклогексанону) та 1 мл 25% розчину аміаку (метиламіну). Розчин інтенсивно розмішують та залишають на 1-2 доби в темному місці. Осад, що випав, відфільтровують, висушують та перекристалізовують із придатного розчинника (табл. 1).

Висновки

1. Здійснений синтез та проведене фізико-хімічне дослідження амідів та нітрилів 9-метил-11-оксо-8-окса-10-азатрицикло [7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4,6-трієн-12-карбонової і 16-оксо-2-окса-15-азатетрацикло [7.5.3.0^{1,10}.0^{3,8}]гептадека-3,5,7-трієн-17-карбонової кислот.

2. Проведений біологічний скринінг, який виявив серед синтезованих сполук речовину, що проявляє туберкулостатичну дію.

Література

1. *І.Є.Билов, С.М.Коваленко, В.П.Черних // Вісник фармації — 1998. — № 2(18). — С. 10-15.*
2. *Boyd M.R. // Principles & Practices of Oncology. — 1989. — Vol. 3, № 10. — P. 1-12.*
3. *O'Callaghan C.N., McMurry T.B.H., O'Brien J. E. // J. Chem. Research (S). — 1995. — P. 490-491.*

4. Negwer M. Organic-chemical drugs and their synonyms. — Berlin: Akademie Verlag, 1987. — Vol. 1-3. — 1654 s.
5. Svetlik J., Turecek F., Hanus V. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 — 1987. — P. 563-566.

Надійшла до редакції 21.12.1998 р.

UDC 547.89:547.815

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE DERIVATIVES OF 9-METHYL-8-OXO-10-AZATRICYCLO [7.3.1.0^{2,7}]TRIDECA-2,4,6-TRIEN-11-ONE AND 2-OXA-15-AZATETRACYCLO [7.5.3.0^{1,10}.0^{3,8}]HEPTADECA-3,5,7-TRIEN-16-ONE

I.Ye.Bylov, S.N.Kovalenko, V.P.Chernykh, T.V.Voshko

Number of amides and nitriles of 9-methyl-11-oxo-8-oxa-10-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}] trideca-2,4,6-trien-12-carbonic and 16-oxo-2-oxa-15-azatetracyclo [7.5.3.0^{1,10}.0^{3,8}] heptadeca-3,5,7-trien-17-carbonic acids has been obtained by interaction between N-substituted amides and nitrile of coumarine-3-carbonic acid with aliphatic ketones. The anticancer and antituberculosis activities of compounds synthesized have been investigated.

УДК 547.89:547.815 СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 9-МЕТИЛ-8-ОКСА-10-АЗАТРИЦИКЛО[7.3.1.0^{2,7}] ТРИДЕКА-2,4,6-ТРИЕН-11-ОНА И 2-ОКСА-15-АЗАТЕТРАЦИКЛО [7.5.3. 0^{1,10}.0^{3,8}]ГЕПТАДЕКА-3,5,7-ТРИЕН-16-ОНА

И.Е.Былов, С.Н.Коваленко, В.П.Черных, Т.В.Вошко

Взаимодействием N-замещенных амидов и нитрила кумарин-3-карбоновой кислоты с алифатическими кетонами получены амиды и нитрилы 9-метил-11-оксо-8-окса-10-азатрицикло [7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4,6-триен-12-карбоновой и 16-оксо-2-окса-15-азатетрацикло [7.5.3.0^{1,10}.0^{3,8}]гептадека-3,5,7-триен-17-карбоновой кислот. Исследовано противораковое и туберкулостатическое действие синтезированных соединений.